

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 15 日 (15.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/030700 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/06, (74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
9/20, 9/30, 31/155, 31/427, A61P 3/10 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目  
1 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012781
- (22) 国際出願日: 2003 年 10 月 6 日 (06.10.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-294045 2002 年 10 月 7 日 (07.10.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 小池 正彦 (KOIKE, Masahiko) [JP/JP]; 〒560-0021 大阪府 豊中市 本町 5 丁目 6-7-305 Osaka (JP). 小山 博義 (KOYAMA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒618-0024 大阪府 三島郡 島本町若山台 2 丁目 2-20-204 Osaka (JP). 濱口 直 (HAMAGUCHI, Naoru) [JP/JP]; 〒567-0832 大阪府 茨木市 白川 2 丁目 6-11 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID PREPARATION

(54) 発明の名称: 固形製剤

(57) Abstract: It is intended to provide a solid preparation containing an insulin resistance improving drug and an active ingredient (other than the insulin resistance improving drug) which is useful as a remedy for diabetes, etc. and excellent in the uniformity in the contents of the insulin resistance improving drug and the active ingredient (other than the insulin resistance improving drug) and the preparation characteristics such as elution properties and preparation hardness.

(57) 要約: 本発明は、糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬および活性成分 (インスリン抵抗性改善薬を除く) の含量均一性および溶出性や製剤硬度などの製剤特性において優れる、インスリン抵抗性改善薬と活性成分 (インスリン抵抗性改善薬を除く) とを含有する固形製剤を提供する。

WO 2004/030700 A1

## 明 細 書

## 固形製剤

## 5 技術分野

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用な、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤に関する。

## 背景技術

- 10     チアゾリジンジオンなどのインスリン抵抗性改善薬（インスリンセンシタイザー）と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する製剤としては、下記の製剤が報告されている。

- 15     1) インスリン感受性増強剤と、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ピグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせるなる医薬（EP749751A）。

- 2) インスリンセンシタイザー、ピグアナイド抗過血糖薬および製薬上許容し得る担体を含む医薬組成物（W098/57634、US2002/0004515A）。

- 20     3) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンが塩酸メトフォルミンの表面上に製剤化（formulate）された医薬組成物（W001/35940）。

- 4) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンと塩酸メトフォルミンとが、それ自身の製薬上許容し得る担体内にそれぞれ分散された医薬組成物（W001/35941）。

- 25     5) (a) 活性成分として塩酸ピオグリタゾンまたはその製薬上許容し得る塩を含む第一層と、(b) 該第一層で少なくとも一部が囲まれ、活性成分としてピグアナイドを含む核とからなる核製剤（core formulation）（W001/82875）。

- 6) インスリンセンシタイザーと抗糖尿病薬を含有する糖尿病治療用組成物

(USP6153632、W002/04024)。

#### 発明の開示

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬  
5 および活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）の含量均一性および溶出  
性や製剤硬度などの製剤特性において優れる、インスリン抵抗性改善薬と活  
性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤を提供する  
ことを目的とする。

本発明者らは、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改  
10 善薬を除く）とを含有する固形製剤を製造するに際し、両成分を均一に分散  
させることによって、インスリン抵抗性改善薬の含量均一性および製剤硬度  
の優れた固形製剤が得られることを見出した。本発明者らは、この知見に基  
づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 15 1) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）  
とが均一に分散された相を有する、硬度が100ないし400 Nである固形製剤；
- 2) 活性成分がビグアナイド剤である前記1)記載の固形製剤；
- 3) ビグアナイド剤が塩酸メトホルミンである前記2)記載の固形製剤；
- 4) インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対  
20 するメジアン径の比が0.5ないし15である活性成分（インスリン抵抗性改  
善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤；
- 5) 活性成分がビグアナイド剤である前記4)記載の固形製剤；
- 6) ビグアナイド剤が塩酸メトホルミンである前記5)記載の固形製剤；
- 7) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）  
25 とが均一に分散された相を有する、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数  
が6%以下である固形製剤；
- 8) 活性成分がビグアナイド剤である前記7)記載の固形製剤；
- 9) ビグアナイド剤が塩酸メトホルミンである前記8)記載の固形製剤；
- 10) インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）

とが均一に分散された相を有する、試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて37℃、毎分50回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30分後に70%以上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤；

1 1) 活性成分がピグアナイド剤である前記1 0)記載の固形製剤；

5 1 2) ピグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記1 1)記載の固形製剤；

1 3) 塩酸ピオグリタゾンと該塩酸ピオグリタゾンのメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし15である塩酸メトフォルミンとが均一に分散された相を有する固形製剤；

10 1 4) フィルムコーティングされている前記1 3)記載の固形製剤；などに関する。

本発明において用いられるインスリン抵抗性改善薬は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリンの抵抗性を改善する薬剤であればよい。インスリン抵抗性改善薬の具体例としては、以下の化合物またはその塩が挙げられる。

5-〔4-〔2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ〕ベンジル〕-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：ピオグリタゾン)；

20 5-〔〔4-〔2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ〕フェニル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：ロシグリタゾン)；

5-〔〔6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：ネトグリタゾン)；

5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド (KRP-297)；

25 4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]イソオキサゾリジン-3,5-ジオン (JTT-501)；

FK-614；テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)；ラガグリタザール (Ragaglitazar) (NN-622)；BMS-298585；ONO-5816；CS-011；BM-13-1258；LM-4156；MBX-102；LY-519818；MX-6054；LY-510929；(E)-4-[4-(5-メチル

-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸。

上記した化合物の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性  
5 アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエ  
10 ルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

15 有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、  
20 オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬は、好ましくは塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾンなどであり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

本発明において、インスリン抵抗性改善薬は、2種以上を適宜の割合で組  
25 み合わせて用いてもよい。

インスリン抵抗性改善薬のメジアン径は、好ましくは1ないし100 $\mu\text{m}$ であり、さらに好ましくは1ないし70 $\mu\text{m}$ である。とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、塩酸ピオグリタゾンのメジアン径は、好ましくは1ないし25 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは2ないし21 $\mu\text{m}$ である。特

に、メジアン径が2ないし10 $\mu\text{m}$ の塩酸ピオグリタゾンを用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの溶出性に優れた固形製剤が得られる。

5      なお、上記した好適なメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製剤を製造する過程で粉碎することによって得られる粉碎品、賦形剤とともに粉碎することによって得られる混合粉碎品などを含む）として用いられるインスリン抵抗性改善薬に適用される。すなわち、インスリン抵抗性改善薬のメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で、インスリン抵抗性改善薬の凝集などにより変化していてもよい。

10      本明細書中、メジアン径とは、重量分布または個数分布において粗粒と細粒とを50%ずつに分割する粒径を意味する。メジアン径は、例えばレーザー回折式粒度分布装置（例、HELOS & RODOS（商品名）（SYMPA TEC社製））などの公知の測定機器を用いて測定することができる。

15      上記した所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬としては、例えば市販品として入手可能なものを用いればよい。また、メジアン径の大きなインスリン抵抗性改善薬を、必要に応じ結晶セルロースなどの賦形剤とともに、粉碎することによって、所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬を製造することもできる。ここで、粉碎は、公知の方法にしたがい、例えばカッターミル、ハンマーミル、ジェットミルなどを用いて行われる。

20      とりわけ、結合力が弱く、メジアン径の比較的大きなインスリン抵抗性改善薬を用いて固形製剤を製造する場合には、十分な製剤硬度を得るために多量の結合剤等の添加剤を用いるなどの工夫が必要である。しかしながら、インスリン抵抗性改善薬のメジアン径を小さくすることにより、多量の結合剤等の添加剤が不要となり、かつ固形製剤中の薬物含量を高くすることができる。

25      上記した所望のメジアン径を有するインスリン抵抗性改善薬に関し、その分散度は、好ましくは「0.1 $\mu\text{m}$ 以下の粒子が全量の10%以下、かつ1000 $\mu\text{m}$ 以上の粒子が全量の10%以下」である。

本発明において用いられる活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）と

しては、例えば糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などが挙げられる。これらの活性成分は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。また、活性成分は、2種以上を  
5 適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、糖尿病治療薬としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ピグアナイド剤〔例、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）等〕、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLUT  
15 (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療薬としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エバルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、CT-112等）、

神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、神経栄養因子産生・分泌促進剤〔例、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾールなど）〕、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド（ALT766）、EXO-226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）が挙げられる。

高脂血症治療薬としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩等）など）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィ布林酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなど）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、W097/10224に記載の化合物、例えば1-[[ (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミンなど）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)など）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール( $\gamma$ -oryzanol)など）などが挙げられる。

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、



マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、カリウムチャンネル開口薬 (例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 など)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満薬としては、例えば中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルラミン、  
5 フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デ  
キササンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベン  
ゾレックス等)、腓りパーゼ阻害薬 (例、オルリスタット等)、 $\beta$ 3アゴニ  
スト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-30  
7、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-  
10 40140等)、ペプチド性食欲抑制薬 (例、レプチン、CNTF (毛様体  
神経栄養因子) 等)、コレシストキニンアゴニスト (例、リンチトリプト、  
FPL-15849等) 等が挙げられる。

利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体 (例、サリチル酸ナトリウムテ  
オプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤 (例、  
15 エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチ  
アジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフル  
チジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤 (例、  
スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤 (例、アセタ  
ゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤 (例、クロルタリドン、  
20 メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、  
ビレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

抗血栓薬としては、例えばヘパリン (例、ヘパリンナトリウム、ヘパリン  
カルシウム、ダルテパリンナトリウム (dalteparin sodium) など)、ワルフ  
ァリン (例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンピン薬 (例、アルガト  
25 ロバン (aragatroban) など)、血栓溶解薬 (例、ウロキナーゼ (urokinase)、  
チソキナーゼ (tisokinase)、アルテプラーゼ (alteplase)、ナテプラーゼ  
(nateplase)、モンテプラーゼ (monteplase)、パミテプラーゼ (pamiteplase)  
など)、血小板凝集抑制薬 (例、塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)、  
シロスタゾール (cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリ

ウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

本発明において用いられる活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)は、好ましくは糖尿病治療薬、さらに好ましくはピグアナイド剤およびスルホニ  
5 ルウレア剤、特に好ましくはメトフォルミンまたはその塩(好ましくは塩酸メトフォルミン)である。

活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)のメジアン径は、好ましくは0.5ないし1000 $\mu\text{m}$ であり、さらに好ましくは1ないし200 $\mu\text{m}$ である。とりわけ、活性成分がピグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)である  
10 場合、ピグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)のメジアン径は、好ましくは10ないし100 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは10ないし80 $\mu\text{m}$ である。

なお、上記した好適なメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する際の原料(固形製剤を製造する過程で粉砕することによって得られる粉砕品、賦形剤とともに粉砕することによって得られる混合粉砕品などを含む)として用  
15 いられる活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)に適用される。すなわち、活性成分のメジアン径は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で、活性成分の凝集などにより変化していてもよい。

上記した所望のメジアン径を有する活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)としては、例えば市販品として入手可能なものを用いればよい。また、メジアン径の大きな活性成分を粉砕することによって、所望のメジアン径を有する活性成分を製造することもできる。ここで、粉砕は、公知の方法にしたがい、例えばカッターミル、ハンマーミル、ジェットミルなどを用いて行  
20 われる。

とりわけ、結合力が弱く、メジアン径の比較的大きな活性成分を用いて固形製剤を製造する場合には、十分な製剤硬度を得るために多量の結合剤等の添加剤を用いるなどの工夫が必要である。しかしながら、活性成分のメジアン径を小さくすることにより、多量の結合剤等の添加剤が不要となり、かつ固形製剤中の薬物含量を高くすることができる。

上記した所望のメジアン径を有する活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）に関し、その分散度は、好ましくは「 $0.1\mu\text{m}$ 以下の粒子が全量の1%以下、かつ $3000\mu\text{m}$ 以上の粒子が全量の10%以下」である。

前記インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対する前記活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）のメジアン径の比は、好ましくは0.5ないし15、さらに好ましくは0.5ないし10である。

このようなメジアン径の比を採用することにより、インスリン抵抗性改善薬と活性成分とをより均一に分散することができる。

なお、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製剤を製造する過程で粉砕することによって得られる粉砕品、賦形剤とともに粉砕することによって得られる混合粉砕品などを含む）として用いられるインスリン抵抗性改善薬および活性成分に適用される。すなわち、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で変化していてもよい。

本発明の固形製剤におけるインスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）との最も好ましい組合せは、塩酸ピオグリタゾンと塩酸メトホルミンとの組合せである。

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相（部分）を有する。

すなわち、本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが製剤全体に均一に分散された製剤であってもよいし、このような製剤を部分的に含有する製剤、例えば、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが製剤全体に均一に分散された製剤をコーティングして得られる被覆製剤などであってもよい。

本発明において、固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などが挙げられる。固形製剤の剤形は、好ましくは錠剤である。また、固形製剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。なお、固形製剤の重量が大きい場合には、服

用性の観点からキャブレット形、オブロング形が好ましい。

本発明の固形製剤は、製剤技術分野において慣用の添加剤を含有してもよい。該添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤などが挙げられる。これら添加剤は、製剤技術分野において慣用の量が用いられる。

賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等の糖または糖アルコール類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.5～25重量部、さらに好ましくは1～15重量部である。

結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末などが挙げられる。該結合剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.1～50重量部、さらに好ましくは0.5～40重量部である。結合剤は、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロースあるいはポリビニルピロリドンである。とりわけ、本発明において用いられる活性成分が塩酸メトフォルミンである場合には、ポリビニルピロリドンが好ましい。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル

酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールなどが挙げられる。

- 5     安定化剤としては、例えばトコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

酸味料としては、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

- 10    香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

- 流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。ここで、軽質無水ケイ酸は、含水二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) ( $n$  は整数を示す) を主成分とするものであればよく、その具体例として、例えばサイリシア 320 (商品名、富士シリシア化学 (株))、アエロジル 200 (商品名、日本アエロジル (株)) 等が挙げられる。
- 15    0 (商品名、日本アエロジル (株)) 等が挙げられる。

上記した添加剤は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本発明の固形製剤におけるインスリン抵抗性改善薬の含量は、例えば本発明の固形製剤 100 重量部に対して、例えば 0.01~100 重量部、好ましくは 1~99 重量部である。

- 20    とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、本発明の固形製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量は、例えば本発明の固形製剤 100 重量部に対して、好ましくは 0.01~15 重量部、さらに好ましくは 0.5~10 重量部である。

- 本発明の固形製剤中における活性成分 (インスリン抵抗性改善薬を除く) の含量は、例えば本発明の固形製剤 100 重量部に対して、例えば 0.01~100 重量部、好ましくは 1~99 重量部である。
- 25    の含量は、例えば本発明の固形製剤 100 重量部に対して、例えば 0.01~100 重量部、好ましくは 1~99 重量部である。

とりわけ、活性成分 (インスリン抵抗性改善薬を除く) がビグアナイド剤 (好ましくは塩酸メトフォルミン) である場合、本発明の固形製剤におけるビグアナイド剤 (好ましくは塩酸メトフォルミン) の含量は、例えば本発明

の固形製剤 100 重量部に対して、好ましくは 5~98 重量部、さらに好ましくは 15~96 重量部である。

本発明の固形製剤は、例えばインスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを、必要により前記した添加剤とともに、均一に混合するかあるいは造粒後に均一に混合し、ついで圧縮成形することによって製造することができる。

ここで、混合は、例えばV型混合機、タンブラー混合機などの混合機を、造粒は、例えば、高速攪拌造粒機、流動造粒乾燥機などを用いて行われる。また、圧縮成形は、例えば単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用い、通常 5~35 kN/cm<sup>2</sup>の圧力で打錠することにより行われる。

前記打錠機を用いて圧縮成形を行う際には、キャッピング防止を目的として、テーパ形状の臼を用いることが好ましい。

本発明の固形製剤は、好ましくはインスリン抵抗性改善薬および活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）を必要により賦形剤、流動化剤などの添加剤とともに、結合剤（活性成分が塩酸メトフォルミンである場合、好ましくはポリビニルピロリドン）を分散または溶解した溶媒（例、水、エタノール）を噴霧しながら造粒し、得られる造粒物を乾燥後、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤とともに混合し、ついで圧縮成形することによって製造される。

上記のように圧縮成形して得られる成形品を、コーティング基剤によってコーティングすることにより、被覆製剤を製造することもできる。

ここで、コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる 1 種または 2 種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロ

ース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリ  
ビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレ  
ートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポ  
リビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げら  
5 れる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメ  
チルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセ  
テートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セ  
ルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイド  
10 ラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーL  
D〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタ  
アクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕  
などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなど  
15 のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オ  
イドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メ  
タアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ローム  
ファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用い  
20 てもよい。また、コーティングの際に、コーティング添加剤を用いてもよい。

該コーティング添加剤としては、例えば酸化チタン、タルク、三二酸化鉄  
などの遮光剤および／または着色剤；ポリエチレングリコール、クエン酸ト  
リエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類などの可塑剤；クエン酸、酒石酸、  
リンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸などが挙げられる。

25 コーティングは、公知の方法にしたがい、例えばフィルムコーティング装  
置を用いて行われる。

上記成形品をコーティングすることにより被覆製剤を製造する場合、被覆  
製剤100重量部に対する成形品の割合は、通常70～99重量部、好ましくは90  
～98重量部である。

また、本発明の固形製剤には、識別性のためのマークあるいは文字を印刷してあってもよく、分割用の割線を付してあってもよい。

本発明の固形製剤は、製剤強度などの点から、フィルムコーティングされていることが好ましい。

- 5      本発明の固形製剤は、硬度が 100 ないし 400 N である固形製剤であることが好ましい。

- 10      本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が 0.5 ないし 15（好ましくは 0.5 ないし 10）である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤であることが好ましい。

- 15      なお、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する際の原料（固形製剤を製造する過程で粉碎することによって得られる粉碎品、賦形剤とともに粉碎することによって得られる混合粉碎品などを含む）として用いられるインスリン抵抗性改善薬および活性成分に適用される。すなわち、上記した好適な比は、本発明の固形製剤を製造する過程、あるいは製造後の固形製剤を保存する過程で変化していてもよい。

本発明の固形製剤は、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数（Coefficient of Variation）が 6% 以下の固形製剤であることが好ましい。変動係数は、好ましくは 4% 以下である。

- 20      ここで、「インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数」は、複数の固形製剤間でのインスリン抵抗性改善薬含量の平均値および標準偏差を算出した後、標準偏差を平均値で除して得られる値の百分率（%）である。固形製剤のインスリン抵抗性改善薬含量は、公知の方法（例、液体クロマトグラフ法）により測定することができる。

- 25      本発明の固形製剤は、試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて 37℃、毎分 50 回転のパドル法による溶出試験を行った際に、30 分後に 70% 以上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤であることが好ましい。

ここで、溶出試験は、日本薬局方第 14 改正に記載の方法にしたがって行



われる。また、試験液として用いられる「pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常 900mL である。

5 本発明の固形製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的あるいは非経口的に安全に投与することができる。

本発明の固形製剤および該固形製剤中の各成分（例、塩酸ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬）は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）、耐糖能不全[IGT (Impaired Glucose Tolerance)]、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、  
15 肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、  
20 狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、代謝不全症候群（Dysmetabolic syndrome）、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患[例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、  
25 痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等]、内臓肥満症候群、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤として有用である。

本発明の固形製剤および該固形製剤中の各成分（例、塩酸ピオグリタゾン

などのインスリン抵抗性改善薬)は、上記した各種疾患の2次予防(例、心筋梗塞などの心血管イベントの2次予防)および進展抑制(例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制、糖尿病患者における動脈硬化進展抑制)にも有用である。

- 5 本発明の固形製剤の投与量は、該固形製剤に含まれるインスリン抵抗性改善薬および活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)としての有効量であればよい。

ここで、インスリン抵抗性改善薬の有効量は、例えば成人(体重 60 kg) 1人あたり、通常 0.01~500 mg/日、好ましくは 0.1~100 mg/日である。

- 10 とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、塩酸ピオグリタゾンの有効量は、成人(体重 60 kg) 1人あたり、通常 7.5~60 mg/日、好ましくは 15~60 mg/日である。

- また、インスリン抵抗性改善薬がマレイン酸ロシグリタゾンである場合、マレイン酸ロシグリタゾンの有効量は、成人(体重 60 kg) 1人あたり、通常 1~12 mg/日、好ましくは 2~8 mg/日である。

活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)の有効量は、例えば成人(体重 60 kg) 1人あたり、通常 0.01~10000 mg/日、好ましくは 0.1~5000 mg/日である。

- 20 とりわけ、活性成分がピグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)である場合、ピグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)の有効量は、成人(体重 60 kg) 1人あたり、通常 125~2550 mg/日、好ましくは 250~2550 mg/日である。

- 本発明の固形製剤の前記哺乳動物への1日あたりの投与回数は、好ましくは1日1ないし2回、さらに好ましくは1日1回である。とりわけ、本発明の固形製剤は、哺乳動物に対し、朝食前に1回投与されることが好ましい。

25 本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などから選ばれる1種以上の薬剤(以下、併用薬剤と略記することがある)と組み合わせて用いてもよい。これら併用薬剤としては、前記活性成分として例示したものが用いられる。

本発明の固形製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の固形製剤および併用薬剤を、これらを含む単一の製剤として投与対象に投与してもよい。

- 5      併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の固形製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の固形製剤 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ないし 100 重量部用いればよい。
- 10      このように、併用薬剤を用いることにより、1) 本発明の固形製剤または併用薬剤の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、2) 本発明の固形製剤または併用薬剤の投与量の低減効果（単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果）、3) 本発明の固形製剤または併用薬剤の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。
- 15      本発明は、さらに「インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が 0.5 ないし 15（好ましくは 0.5 ないし 10）である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを流動層造粒することを特徴とする、インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相（部分）を有する固形製剤の製造法」を提供する。
- 20      法」を提供する。

ここで、流動層造粒は、自体公知の方法にしたがい、例えば流動造粒乾燥機などを用いて行われる。流動層造粒の際、あるいはその前に、必要により賦形剤、流動化剤、結合剤などの添加剤を添加してもよい。また、流動層造粒により得られる造粒物を、必要により賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤とともに混合した後、圧縮成形してもよく、さらに得られる成形品を、コーティング基剤によってコーティングしてもよい。

25      法」を提供する。

ここで、添加剤およびコーティング基剤としては、前記と同様のものが用いられる。また、圧縮成形およびコーティングは、前記と同様にして行われる。

本発明の製造法は、水溶性の高い活性成分（例、塩酸メトフォルミン）を含有する固形製剤を製造する際の、該活性成分およびインスリン抵抗性改善薬の含量均一性および溶出性や製剤硬度などの製剤特性において優れる固形製剤の簡便な製造法として有用である。

5

以下に実施例、参考例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

なお、以下の実施例および比較例中、メジアン径は、Helos & Rodos（商品名、Sympatec 社製）により測定した。また、実施例において、ステアリン酸マグネシウムなどの各種添加剤としては、日本薬局方第 14 改正適合品を用いた。

#### 実施例 1

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29  $\mu\text{m}$ ）267.6 g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13  $\mu\text{m}$ ）8.7 g およびコーンスターチ 4.2 g  
15 を流動造粒乾燥機（パウレック社製、LAB-1 型）に仕込み、ポリビニルピロリドン 19.5 g を含む精製水 195 g を噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース 18.87 g、クロスカルメロースナトリウム 16.85 g およびステアリン酸マグネシウム 1.35 g を加えて  
20 混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト 12 HUK）（錠剤サイズ：長径 13.5 mm × 短径 8.5 mm、圧縮圧：9.6 kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1 錠当たり 630 mg の錠剤を得た。

#### 実施例 2

25 塩酸メトフォルミン（メジアン径：29  $\mu\text{m}$ ）2283.1 g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13  $\mu\text{m}$ ）75.5 g、サイリシア 320（商品名、富士シリシア化学（株））1.4 g および結晶セルロース 85.7 g を流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3 SN 型）に仕込み、ポリビニルピロリドン 150.7 g を含む精製水 1507 g を噴霧しながら造粒し、乾

燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170g、クロスカルメロースナトリウム137.8gおよびステアリン酸マグネシウム9.1gを加えて混合した。

- 5 得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径13.5mm×短径8.5mm、圧縮圧：9.6kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1錠当たり638mgの錠剤を得た。

- 得られる錠剤1200gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり657mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース22.0g、ポリエチレングリコール6000 4.2g、酸化チタン4.2gおよびタルク4.2gを分散させた精製水446gを用いた。
- 10

15 実施例3

- 塩酸メトフォルミン（メジアン径：29μm）2318.2g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13μm）45.1g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株））1.4gおよび結晶セルロース86.4gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニル
- 20 ピロリドン150gを含む精製水1500gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170g、クロスカルメロースナトリウム138.2gおよびステアリン酸マグネシウム9.0gを加えて混合した。

- 25 得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径17.5mm×短径9.5mm、圧縮圧：11kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1錠当たり1070mgの錠剤を得た。

得られる錠剤1200gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0g/

minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1100mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース20.7g、ポリエチレングリコール60004.0g、酸化チタン4.0gおよびタルク4.0gを分散させた精製水327gを用いた。

#### 実施例4

塩酸メトフォルミン（メジアン径：29 $\mu$ m）2325.6g、塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13 $\mu$ m）38.4g、サイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株）製）1.4gおよび結晶セルロース88.1gを流動造粒乾燥機（パウレック社製、FD-3SN型）に仕込み、ポリビニルピロリドン149.1gを含む精製水1491gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース170g、クロスカルメロースナトリウム137.1gおよびステアリン酸マグネシウム8.8gを加えて混合した。

得られる混合末を打錠機（菊水製作所製、コレクト12HUK）（錠剤サイズ：長径20.0mm×短径10.0mm、圧縮圧：11kN/cm<sup>2</sup>）を用いて打錠し、1錠当たり1255mgの錠剤を得た。

得られる錠剤1200gをフィルムコーティング装置（ハイコーター30、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度80℃、2.0g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1290mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース20.8g、ポリエチレングリコール60003.9g、酸化チタン3.9gおよびタルク3.9gを分散させた精製水325gを用いた。

#### 実施例5

塩酸ピオグリタゾン（メジアン径：13 $\mu$ m）10000g、結晶セルロース2500gを混合機（パウレック社、パーティカルグラニュレータ）に投入し、攪拌混合した。得られる混合物をジェットミル粉碎機（NPK社、

100SP型)で粉碎し、塩酸ピオグリタゾン/結晶セルロース混合粉碎物(メジアン径3.6 $\mu$ m)を得た。

塩酸メトフォルミン(メジアン径:29 $\mu$ m)4250g、塩酸ピオグリタゾン/結晶セルロース混合粉碎物(メジアン径3.6 $\mu$ m)103.3g  
5 および結晶セルロース131.9gを流動造粒乾燥機(パウレック社、FD-5S型)に投入し、ポリビニルピロリドン275gを含む精製水1375gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース320g、クロスカルメロースナトリウム253.4gおよびステアリン酸マグネシウム16.5gを加えて混合  
10 した。

得られる混合末を、テーパ形状の臼を装着した打錠機(菊水製作所、コレクト12HUK)(錠剤サイズ:長径17.5mm×短径9.5mm、圧縮圧20kN/punch)を用いて打錠し、1錠当たり1070mgの錠剤を得た。

15 得られる錠剤3600gをフィルムコーティング装置(ドリアコーター500、パウレック社製)に投入し、コーティング液を入口温度80℃、15.0g/minで噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり1100mgのフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、  
20 ヒドロキシプロピルメチルセルロース63.8g、ポリエチレングリコール6000 12.3g、酸化チタン12.3gおよびタルク12.3gを分散させた精製水1000gを用いた。

#### 実施例6

塩酸ピオグリタゾン(メジアン径:13 $\mu$ m)10000g、結晶セルロース2500gを混合機(パウレック社、パーティカルグラニュレータ)に  
25 投入し、攪拌混合した。得られる混合物をジェットミル粉碎機(NPK社、100SP型)で粉碎し、塩酸ピオグリタゾン/結晶セルロース混合粉碎物(メジアン径3.6 $\mu$ m)を得た。

塩酸メトフォルミン(メジアン径:29 $\mu$ m)4500g、塩酸ピオグリタゾン/結晶セルロース混合粉碎物(メジアン径3.6 $\mu$ m)185.9g

および結晶セルロース 127.5 g を流動造粒乾燥機（パウレック社、FD-5 S 型）に投入し、ポリビニルピロリドン 297 g を含む精製水 1485 g を噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。

得られる造粒物に、結晶セルロース 342 g、クロスカルメロースナトリウム 271.5 g およびステアリン酸マグネシウム 18 g を加えて混合した。

得られる混合末を、テーバー形状の臼を装着した打錠機（菊水製作所、コレクト 12 HUK）（錠剤サイズ：長径 13.5 mm × 短径 8.5 mm、圧縮圧 15 kN/punch）を用いて打錠し、1錠当たり 638 mg の錠剤を得た。

得られる錠剤 3600 g をフィルムコーティング装置（ドリアコーター 500、パウレック社製）に投入し、コーティング液を入口温度 80℃、15.0 g/min で噴霧することによってコーティングを行い、1錠当たり 657 mg のフィルムコーティング錠を得た。なお、コーティング液としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 67.4 g、ポリエチレングリコール 6000 13 g、酸化チタン 13 g およびタルク 13 g を分散させた精製水 1064 g を用いた。

#### 参考例 1

##### 〔被覆剤の製造〕

精製水 4320 g にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) 350.4 g およびポリエチレングリコール 6000 72 g を溶解した。得られる溶液に酸化チタン 48 g、黄色三二酸化鉄 9.6 g を分散させ、被覆剤を製造した。

##### 〔裸錠の製造〕

(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸（以下、化合物 A と略記する）1184 g、乳糖 1991 g、トウモロコシデンプン 366.3 g およびクロスカルメロースナトリウム 233.9 g を流動層造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 142.5 g を溶解した水溶液 2591 g を噴霧して造粒した。得られる造粒末 3696 g をパワーミル（昭和化学機械工作所製）を通し、整粒末と



した。得られる整粒末 3485g、トウモロコシデンプン 127.1g およびステアリン酸マグネシウム 18.15g をタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）で混合し、得られる混合末を打錠機（菊水製作所製）で打錠し、裸錠を得た。

〔フィルムコーティング錠の製造〕

- 5 得られる裸錠 24000 錠に、フィルムコーティング機（パウレック社製）中で前記被覆剤を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 32.0mg を含有する下記処方 of フィルムコーティング錠 24000 錠を得た。

錠剤処方（1 錠当たりの組成）：

（裸錠）

10	1) 化合物 A	32.0mg
	2) 乳糖	53.8mg
	3) トウモロコシデンプン	13.75mg
	4) クロスカルメロースナトリウム	6.05mg
	5) ヒドロキシプロピルセルロース	3.85mg
15	6) ステアリン酸マグネシウム	0.55mg
	合計	110.0mg

（フィルム成分）

	7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	2.92mg
	8) ポリエチレングリコール 6000	0.6mg
20	9) 酸化チタン	0.4mg
	10) 黄色三二酸化鉄	0.08mg
	合計	114.0mg

参考例 2

〔被覆剤の製造〕

- 25 精製水 1224g にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) 101.9g およびポリエチレングリコール 6000 20.4g を溶解した。得られる溶液に酸化チタン 13.6g、三二酸化鉄 0.136g を分散させ、被覆剤を製造した。

〔裸錠の製造〕

参考例 1 と同様にして混合末を調整し、得られる混合末を打錠機（菊水製

作所製)で打錠し、裸錠を得た。

[フィルムコーティング錠の製造]

得られる裸錠 600 錠に、フィルムコーティング機 (フロイント産業製) 中で前記被覆剤を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 48.0mg を含有する下記処方

5 フィルムコーティング錠 600 錠を得た。

錠剤処方 (1 錠当たりの組成) :

(裸錠)

	1) 化合物 A	48.0mg
	2) 乳糖	80.7mg
10	3) トウモロコシデンプン	20.625mg
	4) クロスカルメロースナトリウム	9.075mg
	5) ヒドロキシプロピルセルロース	5.775mg
	6) ステアリン酸マグネシウム	0.825mg

合計 165.0mg

15 (フィルム成分)

	7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	4.494mg
	8) ポリエチレングリコール 6000	0.9mg
	9) 酸化チタン	0.6mg
	10) 黄色三二酸化鉄	0.006mg

20 合計 17.1.0mg

参考例 3

[被覆剤の製造]

精製水 1224g にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) 101.2g およびポリエチレングリコール 6000 20.4g を溶解した。得られる溶液に酸化チタン 13.6g、三二酸化鉄 0.816g を分散させ、被覆剤を製造した。

[裸錠の製造]

参考例 1 と同様にして混合末を調整し、得られる混合末を打錠機 (菊水製作所製) で打錠し、裸錠を得た。

[フィルムコーティング錠の製造]

得られる裸錠 320 錠に、フィルムコーティング機（フロイント産業製）中で前記被覆剤を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 64.0mg を含有する下記処方のフィルムコーティング錠 320 錠を得た。

（裸錠）

5	1) 化合物 A	64.0mg
	2) 乳糖	107.6mg
	3) トウモロコシデンプン	27.5mg
	4) クロスカルメロースナトリウム	12.1mg
	5) ヒドロキシプロピルセルロース	7.7mg
10	6) ステアリン酸マグネシウム	1.1mg
	合計	220.0mg

（フィルム成分）

	7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	5.952mg
	8) ポリエチレングリコール 6000	1.2mg
15	9) 酸化チタン	0.8mg
	10) 黄色三二酸化鉄	0.048mg
	合計	228.0mg

#### 参考例 4

〔被覆剤の製造〕

- 20 精製水 3600g にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (TC-5) 298.8g およびポリエチレングリコール 6000 60g を溶解した。得られる溶液に酸化チタン 40g、黄色三二酸化鉄 1.2g を分散させ、被覆剤を製造した。

〔裸錠の製造〕

- 25 化合物 A 1032g、乳糖 2657g、トウモロコシデンプン 425.7g およびクロスカルメロースナトリウム 260.2g を流動層造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 165.6g を溶解した水溶液 2760g を噴霧して造粒した。得られる造粒末 4277g をパワーミル（昭和化学機械工作所製）を通し、整粒末とした。得られる整粒末 3696g、トウモロコシデンプン 134.8g およびステアリン酸マグネシウム 19.25g をタンブラー混合機

(昭和化学機械工作所製)で混合し、得られる混合末を打錠機(菊水製作所製)で打錠し、裸錠を得た。

[フィルムコーティング錠の製造]

- 得られる裸錠 27000 錠に、フィルムコーティング機(パウレック社製)中で前記被覆剤を噴霧し、1 錠当たり化合物 A 24.0mg を含有する下記処方
- 5 フィルムコーティング錠 27000 錠を得た。

錠剤処方(1 錠当たりの組成)：

(裸錠)

	1) 化合物 A	24.0 mg
10	2) 乳糖	61.8 mg
	3) トウモロコシデンプン	13.75 mg
	4) クロスカルメロースナトリウム	6.05 mg
	5) ヒドロキシプロピルセルロース	3.85 mg
	6) ステアリン酸マグネシウム	0.55 mg
15	合計	110.0 mg

(フィルム成分)

	7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	2.988 mg
	8) ポリエチレングリコール 6000	0.6 mg
	9) 酸化チタン	0.4 mg
20	10) 黄色三二酸化鉄	0.012 mg
	合計	114.0 mg

比較例 1

- 塩酸メトフォルミン(メジアン径：29  $\mu\text{m}$ )を塩酸メトフォルミン(メ
- 25 ジアン径：238  $\mu\text{m}$ )に置きかえる以外は実施例 1 と同様にして錠剤を得た。

試験例 1

前述の実施例および比較例で得られた錠剤について、塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトフォルミンの変動係数(%)を求めることにより、これら薬

物の含量均一性を評価した。

すなわち、錠剤中の塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトホルミンの含量を液体クロマトグラフ法で測定し、3錠の平均値および標準偏差を求めた後、標準偏差を平均値で除した値の百分率を算出した。結果を表1に示す。

5    [表1] 塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトホルミンの変動係数 (%)

	塩酸ピオグリタゾン	塩酸メトホルミン
実施例 1	3.5	0.8
実施例 2	0.5	0.3
10 実施例 3	1.1	0.7
実施例 5	1.0	0.5
実施例 6	0.6	0.5
比較例 1	7.6	1.2

表1に示したように、本発明の固形製剤における塩酸ピオグリタゾンおよび塩酸メトホルミンの変動係数は小さかった。すなわち、本発明の固形製剤は、優れた薬物含量均一性を示した。

試験例 2

前述の実施例および比較例で得られた錠剤について、長径方向の錠剤硬度を錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いて測定した。結果は3錠の平均値で示した。結果を表2に示す。

[表2] 錠剤硬度 (N)

	錠剤硬度 (N)
実施例 1	181
25 実施例 2	210
実施例 3	250
実施例 5	223
実施例 6	289
比較例 1	80

表2に示したように、本発明の固形製剤は、優れた錠剤硬度を有していた。

### 試験例3

前述の実施例で得られた錠剤について、塩酸・塩化カリウム緩衝液(37℃、pH2.0)900mLを用いたパドル法(50rpm)により、塩酸ピオグリタ

5      ゾンの溶出性を評価した。結果を表3に示す。

[表3] 塩酸ピオグリタゾンの溶出率(%)

時間	15分	30分	45分	60分
実施例2	85.6	95.8	98.5	99.5
10      実施例3	83.1	94.1	97.7	98.6
実施例5	93.0	100.7	—	—
実施例6	89.0	100.0	—	—

表3に示したように、本発明の固形製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

15

### 産業上の利用可能性

本発明の固形製剤は、糖尿病治療薬などとして有用であり、インスリン抵抗性改善薬および活性成分(インスリン抵抗性改善薬を除く)の含量均一性および溶出性や製剤硬度などの製剤特性において優れる。

20      さらに、本発明の固形製剤は、簡便な方法によって容易に製造することができる。

## 請求の範囲

1. インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、硬度が100ないし400 Nである固形製剤。
- 5 2. 活性成分がビグアナイド剤である請求項1記載の固形製剤。
3. ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項2記載の固形製剤。
4. インスリン抵抗性改善薬と該インスリン抵抗性改善薬のメジアン径に対するメジアン径の比が0.5ないし15である活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する固形製剤。
- 10 5. 活性成分がビグアナイド剤である請求項4記載の固形製剤。
6. ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項5記載の固形製剤。
7. インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、インスリン抵抗性改善薬含量の変動係数が6%以下である固形製剤。
- 15 8. 活性成分がビグアナイド剤である請求項7記載の固形製剤。
9. ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項8記載の固形製剤。
10. インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とが均一に分散された相を有する、試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用いて37℃、毎分50回転のパドル法による溶出試験を行った際
- 20 に、30分後に70%以上のインスリン抵抗性改善薬を溶出する固形製剤。
11. 活性成分がビグアナイド剤である請求項10記載の固形製剤。
12. ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項11記載の固形製剤。
13. 塩酸ピオグリタゾンと該塩酸ピオグリタゾンのメジアン径に対するメ
- 25 ジアン径の比が0.5ないし15である塩酸メトフォルミンとが均一に分散された相を有する固形製剤。
14. フィルムコーティングされている請求項13記載の固形製剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12781

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 9/20, 9/30, 31/155, 31/427, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20-9/46, 31/155, 31/427, 45/00-45/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 01/35941 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.), 25 May, 2001 (25.05.01), See especially, pages 14, 15 & AU 200114040 A & BR 200015605 A & NO 200202334 A & EP 1231918 A2 & SK 200200679 A3 & CZ 200201679 A3 & ZA 200203865 A & HU 200204122 A2 & CN 1414852 A & JP 2003-514012 A & KR 2003019300 A & NZ 518946 A	1-3, 7-12 4-6, 13, 14
Y	Written and edited by Sadashi OKANO, "Shin· Yakuzaigaku Soron (Kaitei Dai 3 Han)", Nankodo Co., Ltd., 10 April, 1987 (10.04.87), pages 155 to 160; particularly, page 155, lower part; page 157, lower part; page 159, lower part	1-3, 7-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
16 January, 2004 (16.01.04)

Date of mailing of the international search report  
10 February, 2004 (10.02.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12781

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/30400 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 April, 2002 (18.04.02), Particularly, page 25, lines 15 to 16 & AU 200194192 A & JP 2002-179558 A & EP 1329217 A1	1-3
A	WO 01/35940 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.), 25 May, 2001 (25.05.01), & AU 200114035 A & EP 1231917 A2 & JP 2003-514011 A	1-14
A	SUZUKI, Masami et al., Effects of combined pioglitazone and metformin on diabetes and obesity in Wistar fatty rats, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, April 2002, Vol.29, No.4, pages 269 to 274	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12781

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

In claims, the matter common to (1) the inventions as set forth in claims 1 to 3; (2) the inventions as set forth in claims 4 to 6, 13 and 14; (3) the inventions as set forth in claims 7 to 9; and (4) the inventions as set forth in claims 10 to 12 resides in "improvement in uniformity in drug ingredient contents and preparation characteristics of a solid preparation containing an insulin resistance improving drug and an active ingredient (other than the insulin resistance improving drug)". However, "a solid preparation containing an insulin resistance improving drug and an active ingredient (other than the insulin resistance improving drug)" had been already publicly known before the filing of this international application (see, for example, WO 01/35941 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 2001.05.25) and improvement in uniformity in drug ingredient contents and solid characteristics is a problem which should be taken into consideration by those skilled in the art and was already well known at the filing of this international application. Thus, "improvement in uniformity of drug ingredient contents and preparation characteristics in a solid preparation containing an insulin resistance improving drug and an active ingredient (other than the insulin resistance improving drug)" cannot be regarded as "a special technical feature". That is, there is no "special technical feature" common to the invention groups (1) to (4) as described above.

Such being the case, the present claims have 4 groups of inventions (1) to (4) as described above which are different from each other.

## &lt;Subject of search&gt;

In claims, "an insulin resistance improving drug" and "an active ingredient" are presented as drug ingredients of the solid preparation. Since "an insulin resistance improving drug" and "an active ingredient" involve substances having various physical and chemical properties and the problem to be solved by the invention of the present international application closely relates to "improvement in uniformity in drug ingredient contents and preparation characteristics", i.e., the physical and chemical properties of the chemical ingredients, only parts of these ingredients are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and sufficiently supported in the meaning within PCT Article 6.

Such being the case, the search was made on "pioglitazone and its salt" as the insulin resistance improving drug and "metformin and its salt" as the active ingredient.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 9/20, 9/30, 31/155, 31/427, A61P3/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20-9/46, 31/155, 31/427, 45/00-45/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN) MEDLINE (STN) WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 01/35941 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 2001.05.25 See especially pages 14 and 15. & AU 200114040 A & BR 200015605 A & NO 200202334 A & EP 1231918 A2 & SK 200200679 A3 & CZ 200201679 A3 & ZA 200203865 A & HU 200204122 A2 & CN 1414852 A & JP 2003-514012 A & KR 2003019300 A & NZ 518946 A	1-3, 7-12 4-6, 13, 14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.01.2004

国際調査報告の発送日

10.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生

4P

8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	岡野定舗編著, 新・薬剤学総論(改訂第3版), 株式会社南江堂, 1987.04.10, pp.155-160 特に、p.155 下段, p.157 下段, p.159 下段を参照。	1-3, 7-12
Y	WO 02/30400 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002.04.18 特に、第25ページ、第15-16行を参照。 & AU 200194192 A & JP 2002-179558 A & EP 1329217 A1	1-3
A	WO 01/35940 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 2001.05.25 & AU 200114035 A & EP 1231917 A2 & JP 2003-514011 A	1-14
A	SUZUKI, Masami et al., Effects of combined pioglitazone and metformin on diabetes and obesity in Wistar fatty rats, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, April 2002, Volume 29, Number 4, pages 269-274	1-14

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページを参照)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 〈第Ⅱ欄の続き〉

請求の範囲における、①請求の範囲1-3に記載の発明、②請求の範囲4-6, 13, 14に記載の発明、③請求の範囲7-9に記載の発明、又は、④請求の範囲10-12に記載の発明、のそれぞれに共通する事項は、「インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤における、薬効成分の含量均一性及び製剤特性の向上」ということである。しかしながら、「インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤」は、例えば、WO 01/35941 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 2001.05.25 により本国際出願時に既に公知であったし、固形製剤における薬効成分の含量均一性及び製剤特性の向上は、当該技術分野の専門家であれば当然に考慮すべき本国際出願時に周知の課題である。そうすると、「インスリン抵抗性改善薬と活性成分（インスリン抵抗性改善薬を除く）とを含有する固形製剤における、薬効成分の含量均一性及び製剤特性の向上」は「特別な技術的特徴」とはいえない。すなわち、上記①～④の発明に共通する「特別な技術的特徴」は存在しない。

したがって、請求の範囲には、上記①～④の別異の4発明が包含されている。

## 〈調査対象について〉

請求の範囲においては、固形製剤の薬効成分として「インスリン抵抗性改善薬」及び「活性成分」と記載されている。しかし、「インスリン抵抗性改善薬」及び「活性成分」には、様々な物理的・化学的性質を有する物質が包含されるところ、本国際出願の発明が解決しようとする課題が、「薬効成分の含量均一性及び製剤特性の向上」という、成分化学物質の物理的・化学的性質と極めて密接に関連しているものであることを考えると、PCT第5条の意味において開示され、PCT第6条の意味において十分に裏付けられているのは、ごく一部の成分に関するものにすぎない。

したがって、調査は、インスリン抵抗性改善薬として「ピオグリタゾン及びその塩」、活性成分として「メトフォルミン及びその塩」について行った。